#### PCT

D-81679 München (DE).

## WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/59599 (51) Internationale Patentklassifikation 6: **A1** A61K 31/66 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. November 1999 (25.11.99) (81) Bestimmungsstaaten: CN, JP, US, europäisches Patent (AT, PCT/EP99/03241 (21) Internationales Aktenzeichen: BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 11. Mai 1999 (11.05.99) (22) Internationales Anmeldedatum: Veröffentlicht (30) Prioritätsdaten: Mit internationalem Recherchenbericht. 19. Mai 1998 (19.05.98) DE 198 22 509.1 Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MEDeintreffen. MARK PHARMA GMBH [DE/DE]; Keltenring 17, D-82041 Oberhaching (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NAGLER, Apollonia [DE/DE]; Wilhelm-Keim-Strasse 6, D-82031 Grünwald (DE). Best Available Copy (74) Anwälte: WEICKMANN, H. usw.; Kopernikusstrasse 9,

- (54) Title: EDELFOSIN FOR THE TREATMENT OF BRAIN TUMOURS
- (54) Bezeichnung: EDELFOSIN ZUR BEHANDLUNG VON HIRNTUMOREN

#### (57) Abstract

The invention relates to octadecyl-2-methyl-sn-glycero-3-phosphocholine (Edelfosin), which is suitable for the treatment of brain tumours and can therefore be used to produce a drug for the treatment of brain tumours which can also be administered orally.

#### (57) Zusammenfassung

Octadecyl-2-methyl-sn-glycero-3-phosphocholin (Edelfosin) ist zur Behandlung von Hirntumoren geeignet und kann daher zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hirntumoren verwendet werden, welches auch oral verabreicht werden kann.

#### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	A Ibanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Amenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungam	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	**** * * * * * * * * * * * * * * * * * *		Korea	PL	Polen		
CN	China	КR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dānemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

- 1 -

#### Edelfosin zur Behandlung von Hirntumoren

#### **Beschreibung**

5

Die Erfindung betrifft Edelfosin (INN; 1-Octadecyl-2-methyl-sn-glycero-3-phosphocholin, häufig auch als ET180CH3 bezeichnet) zur Behandlung von primären und sekundären Hirntumoren ausgehend von soliden und nichtsoliden Tumoren.

10

15

Die Dauerheilung eines malignen Hirntumors ist nach heutigem Wissensstand nicht möglich, d.h. es gibt für maligne Gliome derzeit keine kurativen Therapieansätze. Grundsätzlich wird eine individuelle Behandlung unter Berücksichtigung evtl. Funktionseinbußen durch operative Maßnahmen angestrebt und eine Verlängerung der Überlebenszeit bei bestmöglicher Lebensqualität.

20

Die Inzidenz von Hirntumoren ist nach wie vor steigend und umso ausgeprägter, je älter die Menschen sind. So erkranken z.B. durchschnittlich 1.8/ 100.000 Personen im Alter von 15 - 24 Jahren, aber rd. 18.4/ 100.000 im Alter von 65 - 79 Jahren. Der Alterspeak liegt zwischen 55 und 73 Jahren, wobei in den letzten Jahren zunehmend mehr jugendliche Patienten mit Glioblastomen erfasst werden. In Deutschland erkranken jährlich ca. 7.000 Menschen an einem primären Hirntumor, von denen der größte Teil innerhalb des 1. Jahres verstirbt. Trotz Operation und Bestrahlung leben die Menschen im Durchschnitt nur noch elf Monate. Dann hat sich der Tumor so stark vergrößert und sind so große Mengen Flüssigkeiten ausgetreten, dass der Hirnstamm gequetscht wird und lebenswichtige Funktionen aussetzen.

30

25

Die am häufigsten auftretenden Tumoren nehmen ihren Ausgang von Astrozyten, Ependymozyten sowie Oligodendrozyten. Die Prognose von

- 2 -

Hirntumoren ist prinzipiell schlecht. Maligne Gliome sind die am weitesten verbreiteten Hirntumore, von denen wiederum das Glioblastoma multiforme und das anaplastische Astrozytom, die zusammen rd. 80% aller malignen Gliome ausmachen, die schlechteste Prognose haben. Ausgerechnet bei diesen Tumoren ist häufig nur eine Teilresektion möglich.

5

10

15

20

25

30

Die derzeit verfügbaren nicht-operativen Therapiemöglichkeiten - Bestrahlung und Chemotherapie - sind ausnahmslos mit z.T. schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen verbunden, was besonders für chemotherapeutische Therapieansätze bei einer immer älter werdenden Bevölkerung mit Mehrfacherkrankungen einen limitierenden Faktor darstellt.

Eines der Hauptprobleme aber ist die Tatsache, dass auch oder trotz Anwendung von aggressiven Therapieschemata die Rezidivierung dieser Tumore unvermeidbar ist. Eine Dauertherapie mit Chemotherapeutika ist aufgrund der Toxizität dieser Substanzen nicht möglich, eine wiederholte Anwendung nicht sinnvoll, da die Ansprechraten dann gegen null tendieren. Die Grenze der Strahlenbelastung ist ebenso relativ schnell erreicht, will man bereits den Primärtumor effektiv behandeln. So sieht man sich auch heute noch einer Situation gegenüber, in der nach Abschluss der ersten Therapieregime "abgewartet" werden muss, bis ein erneutes Rezidiv entstanden ist. Daran kann auch eine noch so engmaschige Kontrolle nichts ändern.

Prinzipiell werden primäre Hirntumore als Tumoren eingestuft, für die es auch heute noch keine kurativen, effektiven Therapieansätze gibt. In Italien wurden in einer jüngsten Entscheidung die malignen Gliome gar als "orphan drug"-Indikation eingestuft, weil wirksame Therapieansätze fehlen. Dazu kommt, dass von jährlich weltweit ca. 2.000.000 berichteten Krebserkrankungen rund 800.000 - das sind 40% - à priori chemotherapieresistent sind, echte Therapiealternativen somit auch heute noch dringender denn je notwendig sind.

5

10

15

20

25

30

#### Derzeit verwendete Therapieansätze

Maligne Hirntumore zählen zu den bösartigsten Tumoren überhaupt; ihre Prognose ist infaust. Selbst mit einer Kombination von Operation, Bestrahlung und Chemotherapie beträgt die Überlebenszeit ab Zeitpunkt Diagnose bei Patienten mit hochgradig differenzierten Gliomen i.d.R. weniger als 1 Jahr.

Die <u>operative Entfernung</u> eines malignen Tumors mit totaler Tumorentfernung, d.h. mit kurativer Zielsetzung ist stets die Therapie der Wahl. Allerdings liegt oft Inoperabilität vor; so sind z.B. von allen diagnostizierten Astrozytomen nur etwas mehr als 20% operabel, in den allermeisten Fällen ist nur eine Teilresektion möglich.

Die einzige Möglichkeit bleibt daher oftmals die radioaktive Bestrahlung, die allerdings ebenfalls mit Nebenwirkungen verbunden ist und den Nachteil einer nur lokal anwendbaren Therapie hat. Die meisten Tumorherde haben einen unscharf begrenzten Rand, der auch mit Computertomographie (CT) oder Magnet-Resonanz-Therapie (MRT) nicht darstellbar ist, so dass zwangsweise ein beträchtlicher Anteil gesunden Gewebes in das zu bestrahlende Areal einbezogen werden muss. Die Toleranz oder fehlende Widerstandsfähigkeit dieses gesunden Gewebes ist daher der limitierende Faktor. Da aber die lokalen Behandlungsmodalitäten immer aggressiver werden, ist von einer Zunahme der strahlungsbedingten Schäden auszugehen. Solche sind entweder 1. akute Reaktionen: Entwicklung eines Ödems innerhalb weniger Stunden, begleitet von Kopfschmerzen, Übelkeit/ Erbrechen, Somnolenz, Fieber, Verschlechterung neurologischer Symptome; 2. frühe-verzögerte Reaktionen: wenige Wochen bis 4 Monate nach aufgrund vorübergehender Entmyelinisierung Bestrahlung strahlungsbedingter Änderung der Permeabilität der Kapillaren; äußert sich in vorübergehender neurologischer Verschlechterung, Somnolenz sowie fokaler (fokal = von einem Herd ausgehend) Enzephalopathie, 3. späte Reaktionen: mehrere Monate bis Jahre nach der Behandlung. Diese sind

PCT/EP99/03241 WO 99/59599

- 4 -

schwersten und äußern sich in Schlaganfällen, eigentlich die neuropsychologischen Störungen, Demenz, Atrophie der cerebralen Cortex (bei bis zu 39% der Patienten mit Ganzhirnbestrahlung).

5

20

25

30

Chemotherapien werden prinzipiell nur in Form einer adjuvanten Therapie angewendet, d.h. unmittelbar nach chirurgischer Entfernung des Tumors. Allerdings versagt bei Hirntumoren die Chemotherapie fast immer, weil die Blut-Hirn-Schranke - eine natürliche Barriere gegen Giftstoffe und Krankheitserreger - das Eindringen der meisten Arzneimittel ins Gehirn verhindert. Es gibt zwar einige Medikamente (überwiegend aus der 10 Substanzklasse der Nitrosoharnstoffe), die die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden vermögen, allerdings ist ihr Effekt höchst umstritten. Entsprechend ist es bis heute nicht gelungen, eine Chemo-Standardtherapie zu etablieren. Die WHO klassifiziert entsprechend Hirntumore als Tumoren, die nicht oder nur äußerst marginal sensitiv gegenüber einer zytotoxischen 15 Behandlung sind.

Selbst die neuesten entwickelten Arzneimittel bedeuten keinen echten Fortschritt im Sinne neuer molekularer Therapieansätze. Das Zytostatikum Carmustin, ein Nitrosoharnstoffderivat, wird in Form medikamentengetränkter Plättchen bereits intraoperativ in die Tumorhöhle eingepflanzt, zeigt aber selbst dann nur einen moderaten bis fehlenden Effekt. Abgesehen davon, ist es nur für die operablen Fälle anwendbar. Ferner hat dieses Zytostatikum, wird es systemisch gegeben, wie alle bekannten Zytostatika als nicht selektiv wirkendes Molekül einen schädigenden Einfluss auf die Normalzellen des Körpers, d.h. seine Anwendung geht mit entsprechenden unerwünschten Nebenwirkungen einher (wie z.B. Erbgutschädigung, pulmonale Toxizität, Myelosuppression u.a.). Dies trifft auch für andere, ab und zu für die Behandlung von Hirntumoren verwendeten Zytostatika wie "Cyclophosphamid", "Vincristin" zu. "Procarbazin", Behandlungszentren werden daher Patienten mit Glioblastomen und

schlechten prognostischen Kriterien von vorneherein von einer Chemotherapie ausgeschlossen.

Aufgrund der prinzipiell fehlenden oder allenfalls moderaten Wirksamkeit der bekannten Zytostatika bei primären oder sekundären Hirntumoren kommt letztlich der Frage, ob zytotoxische Substanzen die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden vermögen oder nicht, rein akademischer Charakter zu (vgl. DeVita & al. 1997, S. 2041).

- Aufgabe der Erfindung ist es daher, ein Arzneimittel zur Behandlung von Hirntumoren zu schaffen, welches die folgenden Vorteile aufweist:
  - a) bessere Schrankengängigkeit des Medikamentes
  - b) reproduzierbare pharmakodynamische Wirkung
- 15 c) therapeutische Wirksamkeit auch in der *ultima ratio*Situation
  - d) keine Organtoxizität

5

20

25

30

- e) Gewährleistung eines Maximums an Lebensqualität bei akzeptablen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW)
- f) vereinfachte Anwendung, möglichst ambulante Therapie
- g) uneingeschränkte Therapiedauer

Gelöst wird diese Aufgabe erfindungsgemäß durch die Verwendung von Edelfosin als Wirkstoff für ein Arzneimittel zur Behandlung von Hirntumoren. Edelfosin kann dabei in der L-Form, der D-Form oder als Razemat eingesetzt werden.

Edelfosin hat zwei Vorteile, die seine Verwendbarkeit bei der Therapie von primären (d.h. von Hirnzellen ausgehenden) und sekundären (also von nicht hirneigenen Körperzellen ausgehenden, aber im Hirn auftretenden) Hirntumoren als bestens geeignet erscheinen lassen.

- 6 -

Zum einen wirkt das Molekül strikt selektiv (vgl. Hickman 1992, Fig. 7). Nach Aufnahme in die Zellen entfaltet es seine zytostatische Wirkung nur auf die entarteten Zellen, während es in gesunden Zellen abgebaut wird (vgl. Magistrelli & al. 1994, Tab. 2). Diese Selektivität bedeutet zum einen, dass das Molekül weder mutagen (vgl. King & al. 1981), noch kanzerogen (vgl. Berdel & al. 1983; Berger & al. 1984), noch teratogen/ embryotoxisch oder chromosenschädigend ist (vgl. Bauchinger & al. 1983). Die selektive Wirkung von Edelfosin hat auch zur Folge, dass sich die durch das Medikament verursachten unerwünschten Arzneimittelwirkungen ganz deutlich in Schwere, Grad und Dauer von der der bekannten zytotoxischen Chemotherapeutika unterscheiden. Aufgrund dieser Eigenheit kann die Therapie mit Edelfosin problemlos ambulant durchgeführt werden.

Ein vor der Erfindung nicht gelöstes Problem bei der Behandlung von Krebs besteht in der begrenzten Dauer der Anwendung einer Therapie. Die Toxizität der heute verfügbaren Medikamente erlaubt zum einen eine Anwendung nur in Zyklen und zum anderen nur über eine begrenzte Zeit. Tumorzellen, denen die Information für den genetisch programmierten Zelltod (Apoptose) "verloren" gegangen ist, sind aber de facto unsterblich. Dazu kommt, dass die heute verwendeten medikamentösen Therapien entweder einen bestimmten Rezeptorstatus oder aber ein bestimmtes Stadium des Zellzyklus voraussetzen. Somit können während der ohnehin zeitlich begrenzten Therapiedauer nicht alle Zellen, sondern nur ein Teil davon effektiv angegangen werden.

25

30

20

5

10

15

Diese Probleme sind mit der Erfindung gelöst. Zum einen entfaltet das Molekül seine Wirkung nicht über Rezeptoren (vgl. Snyder & al. 1991); zum anderen ist seine Wirkung nicht vom Teilungsstadium einer Zelle abhängig, sondern wirkt über Enzyme, die in jeder Phase eines Zellzyklus aktiv sind und essentiell vorhanden sein müssen.

5

10

15

20

30

PCT/EP99/03241

Aufgrund der nachgewiesenen Selektivität von Edelfosin kann das Medikament über einen praktisch unbegrenzten Zeitraum als Dauertherapie gegeben werden, so dass die Hirntumorzellen dauerhaft in ihrem Teilungsverhalten beeinflusst werden. Die längste bisher bekannte Therapiedauer bei einem Hinrtumorpatienten reicht inzwischen über 6 Jahre. Bei einer Gesamtdosis von ca. 640 g war der Patient bis zu seiner Pensionierung berufstätig und litt unter keinen nennenswerten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (vgl. Tabelle 1, Spalte "Pat." - dort Nr. 542). Edelfosin läßt sich leicht oral verabreichen, zweckmäßig in einem trinkbaren Trägermittel gelöst. Vorzugsweise werden Trägermittel auf Wasserbasis verwendet, z.B. Suppen (insbesondere legierte Suppen), Bier, Eierlikör und sonstige übliche Getränke. Geeignet sind ferner Träger auf Milchbasis, wie Milch, Milchersatz, Joghurt, Kefir u.dgl.

Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass Edelfosin auch bei chemotherapieresistenten Tumoren eingesetzt werden kann, da es einen völlig anderen Wirkungsmechanismus hat, der im Gegensatz zu den DNA-interaktiven Zytostatika primär an der Tumorzellmembran angreift und in die signalling chain der Zellen eingreift. Dadurch werden wichtige Enzyme, z.B. Phospholipase C, Proteinkinase C gehemmt, wodurch sich die Krebszelle nicht mehr teilen kann. Ferner bewirkt Edelfosin die Re-Induktion der Apoptose (vgl. Mollinedo & al. 1993); solchermaßen beeinflusste Zellen verlieren ihren "Unsterblichkeitsstatus" als Krebszelle.

## Pharmakodynamische Wirkung und therapeutische Wirksamkeit *in vivo* am Menschen

In Phase I-Studien wird nach Abschluss des tierexperimentelles Teils der Arzneimittelentwicklung die Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eines Medikamentes am Menschen geprüft und untersucht (Prüfung von Resorption, Verteilung im Körper, Abbauprodukte, Ausscheidung). Dadurch erhaltene Ergebnisse lassen jedoch keinen Schluss

-8-

auf die therapeutische Wirksamkeit eines Medikamentes zu. Diese Aussage kann erst nach der Durchführung von Phase II-Studien gemacht werden.

5

10

15

Im Rahmen einer Phase II-Studie wurden die nachfolgend in Tabelle 1, mit ihrem Status vor und nach Behandlung aufgeführten Patienten mit Edelfosin behandelt. Wichtig ist dabei hervorzuheben, dass praktisch alle Patienten vorbehandelt waren oder von vorneherein nicht behandelbar waren (inoperable Tumoren). Alle Patienten wurden im Durchschnitt mit 300 mg Edelfosin/Tag (Schwankungsbreite zwischen 50 - 600 mg) behandelt. Dazu wurde das Lyophilisat in Wasser aufgelöst und in ein Trägermedium gegeben, das mindestens 3 - 3,5 % Fettgehalt aufwies und/oder einen vergleichbaren Anteil an Proteinen. Das Trägermdium-Wirkstoff-Gemisch unterschlichen von Patient zu Patient verschieden in wird Dosishöhen/Portion über den Tag verteilt getrunken. Die Applikation ist demnach oral; die Behandlung erfolgt gänzlich ambulant, sofern nicht das Krankheitsbild eine stationäre Aufnahme unumgänglich macht.

Ergebnisse einer klinischen Phase II-Studie mit Edelfosin

Status	Status vor Therapiebeginn mit Edelfosin	lfosin		Vorb	ehan	Vorbehandlung	and the second	Status nach Therapiebeginn mit Edelfosin	mit Edelfosin
Pat.	Tumorart	Alter	Alter KI%	OP	Rad.	Rad. Chemo	Tumoraktivität	Therapieergebnis	Überlebenszeit
				:					
738	Astrozytom	48	55	×	,	•	Progression	keine weitere Progression	495 Tage
863	Astrozytom	32	9	×	×	,	Progression	Progression	130 Tage
6 6	Astrozytom II		75	×	×		Progression	keine weitere Progression (klin.)	197 Tage
546	Astrozytom II	32	. 20	×	×	•	Progression	keine weitere Progression	753 Tage
146	Astrozytom II	53	55	×	•	1	Progression	keine weitere Progression (klin.)	, 98 Tage
807	Astrozytom II	36	99		×		Progression	Progression keine weitere Progression (klin.)	169 Tage
144	Astrozytom II/ III	36	80	2x	×	•	Progression	keine weitere Progression	412 Tage
189	Astrozytom III	57	75	2x	2x		Progression	Progression	138 Tage
129	Astrozytom III	40	18	. ×	×		Progression	keine weitere Progression	270 Tage
834	Astrozytom III	30	70	3x		,	Progression (klin.)	Progression	1769 Tage
576	Astrozytom III	34	70	2x		-	Progression unklar	unklar	90 Tage
284	Ependymoblastom	34	9	, ×	×	1	Progression	Progression	196 Tage
2115	Glioblastom	1 28	20	3×	×		Progression	keine weitere Progression	619 Tage
746	Glioblastom	62	96	×	×	•	Progression	keine weitere Progression	188 Tage
609	Glioblastom	1 53	50		2x		Progression	Progression	92 Tage
247	Glioblastom	38	8	×	×		Progression	keine weitere Progression	2808 Tage
865		55	9	2×	×		Progression (klin.)	keine weitere Progression	338 Tage
852	5	7 48		, ×	×		Progression	Progression	143 Tage
849		7	20	'	×	,	Progression	keine weitere Progression (klin.)	266 Tage

Tabelle 1

Tabelle 1 (Fortsetzung)

] -		Mary Target	1.117	aC	Dad	Dad Chomo	Tumoraktivität	Theranieeroebnis	Uberlebenszeu
Pat.	I moxare	Viner	2	5	Mad.	O. C.			
921	Glioblectom IV + Gliocarkom	58	80	×	×	-	Progression	keine weitere Progression	203 Tage
325	Glioblastom (4 Histol.)	20	85	•	×	×	Progression	keine weitere Progression (klin.)	372 Tage
200	Clioblastom (& Histol)	9	06			-	Progression	Progression	105 Tage
300	Glioblastoma multiforme	49	2	: ! •	×		Progression	keine weitere Progression	301 Tage
300	Glioblastoma multiforme	8	20	2x	×	×	Porgression (klin.)	keine weitere Progression	270 Tage
20%	Glioblastoma multiforme	21	9	2x	l×I	ęx	Progression	Progression	221 Tage
226	Glioblastoma multiforme	58	80	2	×	3х	Progression	keine weitere Progression	242 Tage
214	Glioblastoma multiforme	53	80	2×		:	Progression	Progression	90 Tage
716	Glioblastoma multiforme	34	8	2x	×	•	Progression	Progression	140 Tage
217	Glioblastoma multiforme	23	80	×	2x	•	Progression	Progression/ klin. stabil	1165 Tage
1 77	Glioblastoma multiforme	. 67	8		×	,	Progression	keine weitere Progression	266 Tage
7 17	Glioblastoma multiforme	52		Ĺ	×	3x	Progression	keine weitere Progression (klin.)	198 Tage
+	Glioblastoma multiforme	89		×	×	-	Progression	keine weitere Progression	379 Tage
1 24	Glioblastoma multiforme	22		×	×	2x	Progression	keine weitere Progression	361 Tage
1 0				2x	×		Progression	keine weitere Progression	110 Tage
728	Oliooastrozytom II				×		Progression	keine weitere Progression (klin.)	270 Tage
24.	Olionastrozytom IV	. 49	70	×	×		Progression	keine weitere Progression	1602 Tage
612	Olioodendrooliom anaplastisch		<u> </u>		×		Progression	keine weitere Progression	404 Tage
286	Oligodendrogliom anaplastisch	46	9	×	×		Progression	keine weitere Progression	193 Tage
327	Oligodendrogliom III	36	90	4 <sub>X</sub>	×	•	Progression	keine weitere Progression	573 Tage
542	Oligodendrogliom III/ IV	22	8	×	×	×	Progression	keine weitere Progression	2141 Tage
7	VI modern back of the	27	25		,	1	Drognession	Dromession   keine weitere Progression	572 Tage

- 11 -

Nachfolgend werden die Angaben dieser Tabelle näher erläutert:

#### Verteilung nach Tumorart

Astrozytome	N = 11 (26.8 %)
Glioblastome incl. Gliosarkome	N = 20 (48.8 %)
Oligoastrozytome/ -dendrogliome	N = 7 (17.1 %)
andere Tumoren/ unklare Histologie	N = 3 (7.3 %)
(aber hirneigene Tumoren)	

N = 41 (100 %)

(vgl. Tabelle 1, Spalte "Tumorart")

#### Alter

Die behandelten Patienten (N=23 männlich, N=18 weiblich) wiesen ein durchschnittliches Alter von 43.9 Jahren auf mit einem Minimum von 21 Jahren und einem Maximum von 69 Jahren. Dabei waren N=18 Patienten (rd. 44 %) jünger als 40 Jahre, N=18 (rd. 44 %) zwischen 40 und 59 Jahre alt und nur N=5 Patienten (rd. 12 %) älter als 60 Jahre (vgl. Tabelle 1, Spalte "Alter").

20

25

15

5

10

#### Karnofsky-Index/ Allgemeinzustand (KI %)

Bei Patienten mit Hirntumoren ist der Karnofsky-Index als Maß für den klinischen Zustand oder Allgemeinzustand ein wichtiger prognostischer Faktor, der bereits über Behandlung oder Nicht-Behandlung mit Zytostatika entscheidet. Generell wird empfohlen, eine adjuvante (!) Chemotherapie erst ab einem Karnofsky-Index von ≥ 70 % anzuwenden (vgl. Bogdahn & al. 1995). Der Allgemeinzustand wird üblicherweise nach der international verwendeten Karnofsky-Skala gemessen.

Der Karnofsky-Index lag im Durchschnitt bei den behandelten Edelfosin-Patienten bei 69.6 %, schwankte allerdings mit einer Streubreite von

- 12 -

20 - 100 % sehr stark. Immerhin wiesen N = 16 Patienten (rd. 39 %) einen Karnofsky-Index von < 70 % auf, N = 5 Patienten (rd. 12 %) gar einen Karnofsky-Index von  $\leq$  50 % (vgl. Tabelle 1, Spalte "KI%").

Hätte man sich an die allgemeine Regel gehalten, nur bei einem Karnofskylndex ≥ 70 zu behandeln, so wären fast 39 % dieser Patienten mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von rd. 260 Tagen (vgl. Tabelle 1, Spalte "Überlebenszeit"), das sind immerhin mehr als 8 Monate, überhaupt nicht behandelt worden. Die Streubreite betrug dabei 90 - 619 Tage, wobei der maximale Überlebenszeitgewinn entsprechend bei > 20 Monaten lag.

10

15

20

25

30

5

#### Vorbehandlung

Anzahl und Dauer von Vorbehandlungen vor Therapiebeginn mit einem Medikament sind entscheidend für die Bewertung der therapeutischen Wirksamkeit = Überlebenszeit und Überlebensqualität; die Überlebenszeit wird dabei stets von dem Zeitpunkt an gemessen, an dem die Therapie mit einem Medikament begonnen wird. Wieviel Zeit ab Diagnose bis zum Behandlungsbeginn verstrichen ist, spielt dabei zunächst keine unmittelbare Rolle. Sie ist aber dann zu beachten, wenn die Überlebenszeit einer ultima ratio-Therapie (wie hier Edelfosin) mit derjenigen von Therapien verglichen wird, die in aller Regel unmittelbar nach Diagnose begonnen werden (das ist der Fall für Chemotherapie- und Radiatio-Studien).

Das mit Edelfosin behandelte Patientenkollektiv war in rd. 85 % mehrfach vorbehandelt; d.h. es war mehr als eine Behandlungsart von den Möglichkeiten einer Operation, Bestrahlung oder Chemotherapie vor Beginn der Therapie mit Edelfosin bereits angewendet worden. Alternative Therapieverfahren (Mistel, Hyperthermie etc.) wurden nicht gewertet.

Aufgeschlüsselt nach Operation, Bestrahlung und Chemotherapie bedeutet dies, dass bei rd. 85 % der Patienten ein Rezidiv oder Resttumor nach erfolgloser Operation (auch mehrfacher) zur Aufnahme der Behandlung mit Edelfosin führte. Eine Bestrahlung (auch mehrfach) lag ebenfalls in rd. 85

% aller Patienten vor; eine Chemotherapie war bei rd. 22 % der Patienten angewandt worden, bevor die Therapie mit Edelfosin begonnen wurde.

Bei praktisch allen Patienten führte ein nach allen angewandten Therapien weiterwachsender Tumor zur Therapie mit Edelfosin, d.h. der Tumor war progredient (vgl. Tabelle 1, Spalte "Tumoraktivität"). Die Präzisierung "klinische" Progression bedeutet hierbei, dass der Tumor aufgrund einer sich verschlechternden klinischen Symptomatik (z.B. Zunahme von Kopfschmerzen, Kopfdruck, Schwindel, Fallneigung, neurologische Symptomatik allgem.) progredient war, eine vergleichende objektive Aufnahme (z.B. CT) aber nicht vorlag.

#### Pharmakodynamische Wirkung (Therapieergebnis)

5

10

15

20

25

30

Die pharmakodynamische Wirkung, d.h. die Wirkung eines Medikamentes direkt am Tumor, wird üblicherweise 2 Monate nach Beginn einer Therapie gemessen. Je nach der Substanzklassen-Zugehörigkeit (also Zytostatikum, Hormonpräparat, Immunomodulator etc.) wird diese pharmakodynamische Wirkung unterschiedlich festgelegt. Edelfosin ist ein *phenotype modifier/biological response modifier* und führt somit nicht direkt zur unmittelbaren Abtötung einer Zelle, vielmehr zu einer Hemmung ihrer Teilung, zur ReInduktion der Apoptose und/ oder zur Ausdifferenzierung in eine "normale" Zelle. Das Therapieziel ist entsprechend ein Tumorwachstumsstillstand (no change).

Bei den behandelten Patienten mit einem Hirntumor zeigte sich in einem hohen Prozentsatz eine Stabilisierung des Tumorgeschehens (siehe Tabelle 1, Spalte "Therapieergebnis").

Objektiv bewertet durch eine bildgebende Aufnahme nach 2 Monaten Therapie zeigte sich bei rd. 56 % der behandelten Patienten ein Tumorwachstumsstillstand (NC = no change). Bei weiteren rd. 14 % wurde zwar keine objektive Aufnahme gemacht, zeigte sich aber aufgrund der

klinischen Symptomatik eine Stabilisierung (cNC = clinical no change). Dies ist in einer Palliativsituation, in der eine Heilung nicht mehr möglich ist, oftmals das einzige anzustrebende Therapieziel; auf eine rein palliative Behandlung muss sich aber ein Therapeut bei inoperablen, rezidivierten oder metastasierten Tumoren ohnehin beschränken. Wird diese Linderung (Palliation) dazu noch unter weitgehend fehlenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (= Nebenwirkungen) erreicht, dann entspricht auch die klinische Stabilisierung einem echten therapeutischen Gewinn.

- In rd. 24 % aller behandelten Patienten war der Tumor auch nach 2 Monaten noch progredient, wobei bei 2% insofern ein diskrepanter Befund vorlag, als sich klinisch eine Stabilisierung/Besserung eingestellt hatte, gleichwohl der Tumor nach bildgebenden Verfahren progredient war.
- 15 Im Rahmen von Phasell-Studien wurden lege artis auch die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) untersucht. Das Ergebnis zeigt Tabelle 2:

- 15 -

Tabelle 2

Gradeinteilung	0	G	rad	1	G	rad 2	2	(	Grad	3	(	Grad	4	ø Be-	Ver-
Symptom		ja	?	nein	ja	?	nein	ja	?	nein	ja	?	nein	wert.	läufe
		1			:										
Appetit	123	4	5	4	1	2	1	2	2	4	-		1	1	150
Übelk./ Erbrech.	121	12	5	1	2.	6	8	-	_	2		-	-	2	159
Diarrhoe	142	5	1	-	1	-	1	-	-		-	. <b>-</b>	<b>-</b>	-	150
Obstipation	143	3	3	1	_ !	-	: <b>-</b>	-	-	-	•	-	· •		150
Stomatitis	149	•	-	-		-	i -	-	-	-	-	-		-	149
Fieber	142	-	-	1	• :	-	7	-		-	-	_	-		150
Infektion	146	-	-	3	-	-	1	-	-		-	. •	-	-	150
Dyspnoe	141		-	4	_	-	3	-	-	1	•	•	1	-	150
Allergie	151	-	•	-	-	-	<u> </u>		-	-	-		-		151
Hautveränder.	145	-	-	-	-	•	-			-	-		3		148
Alopezie	125	-	1	3	-	-	1	-	-	. 3	-	.i	16		149
ZNS-Toxizität	133	-	1	1	-	-	-	-		-	-	_	<u> </u>		135
Periph. Neurop.	131	-	-	18	•	-	<u> </u> -	-	-		-	-	<u> </u>		149
Herzinsuffizienz	150		-	-	-	-	-	-	<u> </u>		-	-	<u> </u>		150
Rhythmusstör.	145	-	-	5	-	•	-	-	-	. •	-		-	-	150
Hämaturie	149	-	-		-	-			<u> </u>	-			<u> </u>	-	149
Blutungen	148	-	-	2	-	•	-		-	-		-	<u> </u>	-	150
Schmerzen	133	-	-	7	_	-	5	-	-	3	-		<u> </u>	1	149

Auflistung der unter Therapie mit Edelfosin berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW)

Grad 0 = keine Beschwerdemeldung

Grad ./ ja = durch Edelfosin verursachte UAW ·

Grad ../? = fraglich durch Edelfosin verursachte UAW
Grad ../ nein = nicht durch Edelfosin verursachte UAW
ø Bewert. = swurde keine Bewertung eingetragen

Zur Bewertung der Schweregrad = Gradeinteilungen 1-4 (leicht bis schwer)

- 16 -

Erläuterung:

Die Gradeinteilung der Symptome, wie sie auf die Prüfbögen übertragen wurden, erfolgte nach der international verwendeten Einteilung der WHO.

Die Bewertung "ja" bedeutet, dass ein Symptom durch das Medikament verursacht wird. Die Bewertung "?" (fraglich) bedeutet, dass die Ursache für die Beschwerdemeldung unklar ist; die Bewertung "nein" bedeutet, dass das Symptom eindeutig durch die Krankheit und nicht durch das Medikament bedingt ist.

10

15

20

25

30

Oftmals sind bestimmte Krankheitsbilder mit ganz bestimmten Symptomen verbunden, so dass eine eindeutige Bewertung der Ursache für ein Symptom nicht immer möglich ist. "Übelkeit/ Erbrechen" sind gerade bei primären Hirntumoren je nach Lokalisation des Tumors oft tumor-induziert und nicht medikamenten-induziert.

Typisch für die durch die Therapie mit Edelfosin verursachten UAWs ist ihre kurze Dauer. UAWs treten oftmals in den ersten beiden Therapiemonaten auf und klingen dann gänzlich wieder ab. In jedem Fall aber sind die beobachteten Symptome innerhalb kürzester Zeit (Stunden) reversibel. Besonders hervorzuheben aber ist, dass alle gemeldeten UAWs stets ohne Korrelat sind. So wiesen z.B. entsprechende pathologisches Untersuchungen der Speiseröhre und des Magens (Ösophagoskopie, Gastroskopie) bei Patienten, die unter Therapie mit Edelfosin unter Übelkeit/ Erbrechen ("Magendruck") gelitten hatten, keinerlei pathologische Befunde auf. Viele Patienten erfahren durch die Therapie überhaupt keine UAWs. Pat. Nr. 542 litt während der fast 6 Jahre dauernden Einnahme von Edelfosin unter keinerlei UAWs, während Pat. Nr. 247 unter Therapie über Übelkeit/ Appetitmangel" klagte, dies allerdings noch heute, d.h. viele Jahre nach Beendigung der Therapie (überlebt mittlerweile im 8. Jahr) tut.

- 17 -

Eine kumulative Toxizität tritt definitiv auch nach mehreren Jahren ununterbrochener Therapie nicht auf und ist aufgrund des selektiven Wirkmechanismus auch nicht zu erwarten.

Damit ist im Gegensatz zu einer nur stationär durchführbaren Behandlung bekannter Art durch die erfindungsgemäße Therapie mit Edelfosin ein Höchstmaß an Lebensqualität gewährleistet.

#### Therapeutische Wirksamkeit

10

15

20

25

30

Die therapeutische Wirksamkeit wird vor allem in Form von Überlebensqualität und Überlebenszeit gemessen. Es ist heute unumstritten, dass die Messung einer pharmakodynamischen Wirkung allein (komplette Remission/ partilelle Remission/ no change) zwar innerhalb von Therapiestudien wichtig ist, aber für den Patienten per se keinen Wert zu haben braucht. Dies trifft ganz besonders für die Palliativsituation zu, in der eine Heilung nicht mehr möglich ist. Eine mögliche Therapiewirkung muss dann besonders sorgfältig in Relation zu den Nebenwirkungen einer Behandlung gesetzt werden, denn bei der palliativen Therapie haben die Nebenwirkungen eines Medikamentes ein ungleich größeres Gewicht als bei der kurativen Therapie. Ziel der Palliation ist fraglos auch das Anstreben einer Verlängerung der Überlebenszeit und/ oder die Verbesserung der Lebensqualität, idealerweise die Kombination von beidem.

Die Überlebenszeit wird ab Therapiebeginn mit einem Medikament gemessen. Die Daten der state of the art-Überlebenszeiten, wie sie für die Behandlung von Hirntumoren in der Literatur angegeben werden, basieren in aller Regel auf der Behandlung von Patienten entweder adjuvant, also unmittelbar nach operativer Entfernung eines Tumors, oder aber auf einer Behandlung direkt nach Diagnosestellung.

Die mit Edelfosin behandelten Patienten wiesen alle eine mehr oder weniger lange Anamnese auf, d.h. sie waren größtenteils mehrfach vorbehandelt.

- 18 -

Bereits insofern ist ein Vergleich der in Tabelle 1 angegebenen Überlebensdaten (vgl. Tabelle 1, Spalte "Überlebenszeit") mit Literaturdaten sehr schwierig oder schlicht nicht möglich. Die in Tabelle 1 präsentierten Daten entsprechen vielmehr einer *ultima ratio-*Therapiesituation mit einer entsprechend durch die Vorbehandlung bereits verkürzten Überlebenszeit.

5

10

15

20

Ein Vergleich ist auch deswegen schwierig, weil für die vorliegende Studie nicht das üblicherweise hochselektierte Patientengut, wie es regelmäßig für klinische Studien rekrutiert wird, herangezogen wurde. Behandelt wurde vielmehr jeder Patient, bei dem schulmedizinische Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft waren, aber weiterhin Therapiebedarf vorlag.

Die durchgeführten Untersuchungen ergaben, daß es keine Rolle spielt, ob die im Hirn lokalisierten Metastasen von soliden Tumoren (z.B. Lungenkarzinome, Mammakarzinome, colorektale Karzinome etc.) stammen oder von nicht-soliden Tumoren (z.B. Lymphome, Leukämien etc.). Es sei nur am Rande erwähnt, dass Patienten mit Hirnmetastasen, z.B. ausgehend von einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom, in der Regel noch 6 Monate Überlebenszeit haben und Hirnmetastasen üblicherweise als Ausschlusskriterium für Chemotherapie-Studien gelten.

#### Quellen

10

Bauchinger, M. & al. (1983). Cytogenetic effects of an alkyllysophospholipid derivative in human peripheral lymphocytes exposed in vitro and in vivo. Mutation Research 121: 225 ff.

- Berdel, W.E. & cl. (1983). Experimental chemotherapy of radiation injury with synthetic lysophospholipid analogs in mice. Radiation Research 94: 166 ff.
  - Berdel, W.E. & al. (1984). Cytotoxic effects of alkyl-lysophospholipids in human brain tumor cells. Oncology 41: 140 ff.
  - Berger, M.R. & al. (1984). Influence of the alkyl-lysophospholipid ET 18 OCH3 on methylnitrosourea-induced rat mammary carcinomas. Oncology 41: 109 ff.
  - Berens, M. & al. 1993. Effects of structural modifications of ether lipids on antiproliferative activity against human glioma cell lines. Anticancer Research 13: 401 ff.
  - Bogdahn, U. & al. (1995). Kapitel V-2.19 Maligne Gliome. In: Zeller, W.J. & H. zur
- Hausen (Hrsg.). Onkologie. Ecomed Verlag, Landsberg.

  \*Carmustin.\* Unerwünschte Arzneimittelwirkungen gemäß aktueller Fachinformation.

  \*DeVita, V.T. & al. (1997). Cancer Principles & Practice of Oncology. Chapt. 42,

  Neoplasms of the Central Nervous System. 5th ed., Lippincott-Raven, Philadelphia,

  New York.
- Engebraaten, O. & al. (1991). Effect of alkyllysophospholipid on glioblastoma cell invasion into fetal rat brain tissue in vitro. Cancer Research 51: 1713 ff.
  Hickman, J.A. (1992). Membrane and Signal Transduction Targets. In: Workman, P. (Ed.), New Approaches in Cancer Pharmakology: Drug Design and Development. Springer Verlag, Berlin.
- King, M. & al. (1981). Failure to detect mutagenic effects of anti-tumor alkyllysophospholipids. Canc. Lett. 12: 217 ff.
  Magistrelli, A. & al. (1994). Fate of 1-O-octadecyl-2-O-methyl-rac-glycero-3-phosphocholine (ET18-OMe) in malignant cells, normal cells, and isolated and
- perfused rat liver. Drug Metabolism and Disposition 23(1): 113 ff.

  Mollinedo, F. & al. (1993). Early and selective induction of apoptosis in human leukemic cells by the alkyl-lysophospholipid ET-18-OCH3. Biochemical and Biophysical Research Communications 192 (2): 603 ff.

- 20 -

Snyder, F. & al. (1991). Membrane-targeted biochemical effects and the role of cellular differentiation in the selective antitumor actions of alkylmethoxyglycerophosphocholine. In: Honn, K.V. (eds). Eicosanoids and other bioactive lipids in cancer and radiation injury. Kluwer Acad. Publ., Boston/Dodrecht/London.

WHO (1994). Essential drugs for cancer chemotherapy. Bulletin of the World Health Organization 72(5): 693 ff.

PCT/EP99/03241 WO 99/59599

- 21 -

#### Ansprüche

1. Octadecyl-2-methyl-sn-glycero-3-phosphocholin (Edelfosin) zur Behandlung von Hirntumoren.

5

- 2. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hirntumoren, dadurch gekennzeichnet, als Wirkstoff 1-Octadecyl-2-methyl-sn-glycero-3daß man phosphocholin verwendet.
- 3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man den Wirkstoff in eine zur oralen Verabreichung in einem 15 flüssigen Trägermittel geeignete Form bringt.
- 4. Verfahren zur Behandlung von Hirntumoren, dadurch gekennzeichnet, daß man einem einer solchen Behandlung bedürftigen Person oder 20 Säugetier eine pharmakologisch wirksame Menge an 1-Octadecyl-2methyl-sn-glycero-3-phosphocholin verabreicht.
- 5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, 25 daß man den Wirkstoff in einem flüssigen trinkbaren Trägermaterial auflöst.
- 6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, 30 daß man ein flüssiges Trägermaterial das mindestens 3 Gew.-% Fett oder/und Protein enthält, verwendet.

- 22 -

7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
daß man als Trägermaterial ein Wasserbasisgetränk, insbesondere Milch
verwendet.

5

8. Verfahren nach Anspruch 2 oder 4, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß man die Wirkstoffmenge auf eine Tagesdosis von 50 bis 600 mg pro Person portioniert.

#### INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter anal Application No PC1/EP 99/03241

A. CLASSI IPC 6	FICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/66				
According to	o International Patent Classification (IPC) or to both national classifica	ation and IPC			
B. FIELDS	SEARCHED				
Minimum do	ocumentation searched (classification system followed by classificatio	n symbols)			
IPC 6	A61K				
Documental	tion searched other than minimum documentation to the extent that su	uch documents are included in the fields se	arched		
Electronic d	tata base consulted during the International search (name of data bas	se and, where practical, search terms used			
C. DOCUM	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the rele	evant passages	Relevant to daim No.		
X	ZELLER W J ET AL: "Interstitial chemotherapy of experimental glio CANCER TREATMENT REVIEWS, (1990 S (2-3) 183-9., XP002116962 abstract; figure 2 page 185, paragraph 1 -page 186, 1	EP) 17	1-8		
X	ENGEBRAATEN, OLAV ET AL: "Effect of alkyl-lysophospholipid on glioblastoma cell invasion into fetal rat brain tissue in vitro"  CANCER RES. (1991), 51(6), 1713-19, XP002116963 abstract page 1714, column 2, paragraph 6 -page 1718, column 2, paragraph 3; figures 1-3,5-9				
		,			
		-/- <del>-</del>			
χ Furt	ther documents are listed in the continuation of box C.	Patent family members are listed	in annex.		
° Special ca	ategories of cited documents:	TTE Inter description to this had after the inte			
"A" docum consid	nent defining the general state of the art which is not dered to be of particular relevance	"T" later document published after the inte or priority date and not in conflict with cited to understand the principle or th invention	the application but		
filing	document but published on or after the international date ent which may throw doubts on priority claim(s) or	"X" document of particular relevance; the cannot be considered novel or cannot involve an inventive step when the do	t be considered to		
which citatio	n is cited to establish the publication date of another on or other special reason (as specified) nent referring to an oral disclosure, use, exhibition or	"Y" document of particular relevance; the cannot be considered to involve an in document is combined with one or management."	claimed invention ventive step when the		
other	means nent published prior to the international filing date but	ments, such combination being obvio in the art.  "&" document member of the same patent	us to a person skilled		
	than the priority date claimed actual completion of the international search	Date of mailing of the international se	<del> </del>		
2	29 September 1999	12/10/1999			
Name and	mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2	Authorized officer			
	NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	A. Jakobs			

#### INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter 'onal Application No
PC1/EP 99/03241

		<u> </u>
	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	Relevant to claim No.
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Helevant to class No.
х	BERDEL, WOLFGANG E. ET AL: "Cytotoxicity of alkyl-lysophospholipid derivatives and low-alkyl-cleavage enzyme activities in rat brain tumor cells" CANCER RES. (1983), 43(2), 541-5, XP002116964 abstract	1-8
X	BERDEL, WOLFGANG E. ET AL: "Cytotoxic effects of alkyl-lysophospholipids in human brain tumor cells" ONCOLOGY (1984), 41(2), 140-5, XP002116965 abstract	1-8
	UNGER, CLEMENS ET AL: "Blood- brain barrier and penetration of cytostatics" KLIN. WOCHENSCHR. (1985), 63(12), 565-71, XP002116966 abstract page 567, column 2, paragraph 4 -page 569, column 1, paragraph 1	1-8
		·

#### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intervionales Aktenzeichen PC1/EP 99/03241

A. KLASSII IPK 6	Fizierung des anmeldungsgegenstandes A61K31/66		
Nach der Int	ternationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klass	sifikation und der IPK	
	RCHIERTE GEBIETE		
IPK 6	ter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbol A61K	e )	
Recherchier	rte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, sow	weit diese unter die recherchierten Gebiete	fallen
Während de	er internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Na	ame der Datenbank und evtl. verwendete S	Suchbegriffe)
C. ALS WE	SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe	der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	ZELLER W J ET AL: "Interstitial chemotherapy of experimental glion CANCER TREATMENT REVIEWS, (1990 S (2-3) 183-9., XP002116962 Zusammenfassung; Abbildung 2 Seite 185, Absatz 1 -Seite 186, A	EP) 17	1-8
х	ENGEBRAATEN, OLAV ET AL: "Effect alkyl-lysophospholipid on gliobla cell invasion into fetal rat brai in vitro"  CANCER RES. (1991), 51(6), 1713-1 XP002116963  Zusammenfassung Seite 1714, Spalte 2, Absatz 6 -S 1718, Spalte 2, Absatz 3; Abbildu 1-3,5-9	stoma n tissue 9 , eite	1-8
		/	
		,	
	l itere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu nehmen	Siehe Anhang Patentfamilie	
"A" Veröffe aberr "E" ålteres Anme "L" Veröffe scheli ander soll or ausge "O" Veröffe eine E "P" Veröffe dem t	antlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist.  Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen sidedatum veröffentlicht worden ist sintlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft ernen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer ren im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden der die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie stührt) entlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht	"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem oder dem Prioritätsdatum veröffentlich Anmeldung nicht kollidiert, sondern nu Erfindung zugrundellegenden Prinzips Theorie angegeben ist  "X" Veröffentlichung von besonderer Bedet kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung von besonderer Bedet kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betra "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedet kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend in diese Veröffentlichung mit Veröffentlichung mit Veröffentlichung dieser Kategorie in diese Verbindung für einen Fachmann "å" Veröffentlichung, die Mitglied derselber Absendedatum des internationalen Re	t worden ist und mit der rzum Verständnis des der oder der ihr zugrundellegenden utung; die beanspruchte Erfindung chung nicht als neu oder auf achtet werden utung; die beanspruchte Erfindung teit beruhend betrachtet einer oder mehreren anderen Verbindung gebracht wird und naheilegend ist
	29. September 1999	12/10/1999	
Name und	Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bedlensteter  A. Jakobs	

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter Honales Aktenzeichen
PC I / EP 99/03241

		PCI/EP 99	7, 002 12
C.(Fortsetz	ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht komme	nden Telle	Betr. Anspruch Nr.
X	BERDEL, WOLFGANG E. ET AL: "Cytotoxicity of alkyl-lysophospholipid derivatives and low-alkyl-cleavage enzyme activities in rat brain tumor cells" CANCER RES. (1983), 43(2), 541-5, XP002116964 Zusammenfassung		1-8
X	BERDEL, WOLFGANG E. ET AL: "Cytotoxic effects of alkyl-lysophospholipids in human brain tumor cells" ONCOLOGY (1984), 41(2), 140-5, XP002116965 Zusammenfassung		1-8
X	UNGER, CLEMENS ET AL: "Blood- brain barrier and penetration of cytostatics" KLIN. WOCHENSCHR. (1985), 63(12), 565-71, XP002116966 Zusammenfassung Seite 567, Spalte 2, Absatz 4 -Seite 569, Spalte 1, Absatz 1		1-8

# This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:
□ BLACK BORDERS
☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
☐ FADED TEXT OR DRAWING
☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
Потнер.

### IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.